

Les protéines de la famille ADAM : protéolyse, adhérence et signalisation

Dans un organisme, les cellules forment une communauté au sein de laquelle les échanges sont permanents. L'environnement de chaque cellule est constitué, d'une part, par les cellules voisines et, d'autre part, par un réseau complexe de protéines: la matrice extracellulaire. A la surface des cellules, de très nombreuses protéines sont destinées aux interactions, soit des cellules entre elles, soit de cellules avec la matrice extracellulaire. Cette revue décrit une nouvelle famille de protéines, la famille ADAM, qui pourrait intervenir dans ces deux types d'interactions (*m/s* 1999, n° 1, p. 117).

Les origines d'ADAM...

Le venin de la plupart des vipères et des crotales contient des protéines solubles composées d'un domaine métalloprotéase et d'un domaine « désintégrine ». Lors d'une morsure de serpent, l'activité métalloprotéase du venin détruit la membrane basale de l'endothélium vasculaire, pendant que le domaine « désintégrine », en se liant avec l'intégrine α IIb β 3 (ou GpIIb/IIIa), présente à la surface des plaquettes, inhibe leur agrégation. La conjugaison de ces deux activités, anti-adhérente et protéolytique, entraîne un syndrome hémorragique qui peut être léthal.

L'analyse des séquences de ces différentes toxines a révélé leur parenté avec les fertilines, présentes à la surface des spermatozoïdes: depuis, de nombreux gènes codant pour des protéines possédant la même association de domaines ont été identifiés. Ces 23 protéines sont regroupées dans la famille ADAM (*A disintegrin and metalloprotease*) [1]. Elles possèdent un large domaine extracellulaire composé de 5 régions: un pro-domaine, un domaine métalloprotéase, un domaine désintégrine, une région riche en cystéines et une

région de type EGF (*epidermal growth factor*); leur structure comprend aussi un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique dont la longueur est extrêmement variable. Le domaine métalloprotéase est de type *Metzincin* (métalloprotéase à zinc). Le domaine « désintégrine » comporte une boucle composée de 14 acides aminés bordée par deux cystéines formant un pont disulfure. La partie riche en cystéines de certaines protéines ADAM présente une région hydrophobe ayant des similitudes avec les peptides de fusion de protéines virales. Le domaine cytoplasmique de plusieurs membres de la famille présente des répétitions de proline typiques des sites de liaison aux domaines SH3 (*figure 1*).

ADAM coupe...

Les premières données sur la fonction du domaine métalloprotéase suggèrent que cette activité protéolytique des protéines ADAM active, soit des facteurs de croissance, soit des récepteurs, et par voie de conséquence, la voie de transmission des signaux issus de ces récepteurs activés. Par ailleurs, l'activité métalloprotéase s'exerce aussi dans la dégradation de protéines de la matrice extracellulaire (*figure 2*).

Plusieurs facteurs de croissance sont synthétisés sous la forme de précurseurs enchâssés dans la membrane plasmique. C'est le cas du pro-TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) et de l'HB-EGF (*heparin binding-epidermal growth fac-*

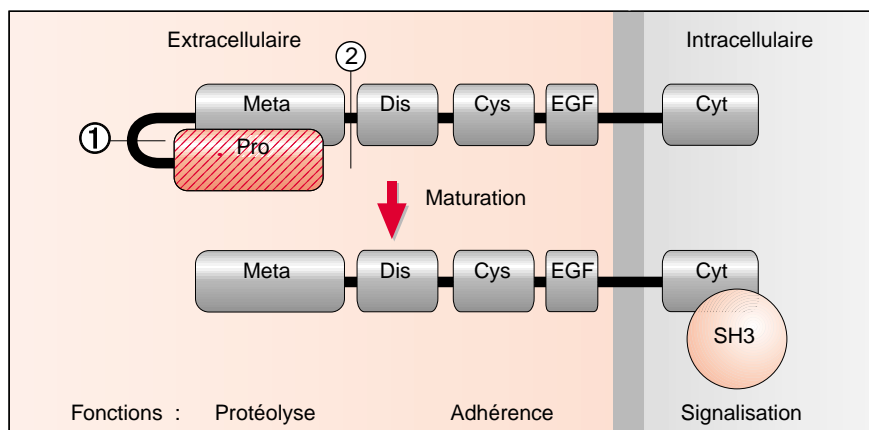


Figure 1. **Structure des protéines ADAM.** Les protéines de la famille ADAM sont composées de six domaines. Le pro-domaine (Pro) maintient la protéine inactive en bloquant le site actif du domaine métalloprotéase (Meta) grâce à une cystéine. Les domaines Désintégrine (Dis) et riche en cystéine (Cys) composent la région de la protéine impliquée dans l'adhérence. Le domaine transmembranaire est précédé par des répétitions de type EGF et suivi par le domaine cytoplasmique (Cyt). ADAM10, 12, 13, 15 et 19 possèdent des séquences répétées riches en proline qui confèrent au domaine cytoplasmique une affinité pour les domaines SH3. Ces domaines SH3 sont présents dans de nombreuses protéines intervenant dans des voies de signalisation. La maturation des protéines de la famille ADAM nécessite l'ablation du pro-domaine (1). Le domaine métalloprotéase d'ADAM1, 2 et 12 peut être éliminé découvrant ainsi le domaine désintégrine (2).

tor). La maturation de ces précurseurs en cytokines actives requiert leur clivage par des protéases de surface. Récemment, le mécanisme de clivage du TNF- α a été élucidé: il implique l'activité protéolytique de la protéine ADAM17 (TACE) [3]. En fait, le TNF- α peut aussi être clivé par les protéines ADAM9 et 10. Le HB-EGF est clivé par le domaine métalloprotéase de la protéine ADAM9 [4] qui coupe aussi la chaîne β de l'insuline. La protéine ADAM10, initialement purifiée chez le bœuf pour sa capacité de dégrader la protéine basique de la myéline, joue aussi un rôle dans la détermination des cellules neurales de la drosophile. Dans une population de cellules ectodermiques de potentiel initialement équivalent, seules certaines s'engagent dans la voie de différenciation neurale. Elles le font en inhibant la différenciation neurale de leurs voisins par l'intermédiaire de

l'activation de Notch par son ligand Delta (processus dit d'inhibition latérale). Ce processus est sous le contrôle d'ADAM10 (protéase kuzbanian) qui, en clivant soit le récepteur Notch soit le ligand Delta, serait indispensable à la transmission du signal Notch [5, 6] (*m/s 1999, n° 3, p. 414*).

Enfin, l'activité protéolytique d'ADAM10 est aussi indispensable à l'extension des axones chez la drosophile et probablement chez les vertébrés. Dans ce cas, l'activité protéolytique de la protéine dégraderait localement la matrice extracellulaire et faciliterait ainsi le passage de l'axone [7].

ADAM colle...

Deux protéines de la famille ADAM sont capables de lier des récepteurs de type intégrine. ADAM15 interagit avec les intégrines $\alpha\beta 3$ et $\alpha 5\beta 1$ [8],

et ADAM2 fait partie des protéines identifiées à la surface des spermatozoïdes. ADAM2 s'associe avec ADAM1 pour former un hétérodimère initialement nommé PH30 ou fertiline. Il a également été montré que le domaine désintégrine de la protéine ADAM2 est responsable de l'interaction entre l'hétérodimère ADAM1/ADAM2 et l'intégrine $\alpha 6\beta 1$ présente à la surface de l'ovule [9]. De plus, cette interaction dépend de l'état d'activation de cette intégrine: lorsqu'elle est activée, par l'ester de phorbol (PMA) ou le manganèse, $\alpha 6\beta 1$ lie la laminine, une protéine de la matrice extracellulaire présente dans les lames basales, alors que dans son état de « repos », cette même intégrine interagit avec ADAM2. Cette observation suggère que les protéines ADAM pourraient intervenir dans la localisation des intégrines, et les déplacer de la lame basale vers des ligands cellulaires, un processus qui pourrait être impliqué dans la transition épithélium/mésenchyme. Récemment, l'inactivation, chez la souris, du gène qui code pour ADAM2, a montré que cette protéine est effectivement requise pour la fécondation [10]. Le pouvoir fécondant des spermatozoïdes dépourvus d'ADAM2 est considérablement réduit. Plusieurs mécanismes contribuent à ce résultat: la progression des spermatozoïdes vers l'oviducte, la liaison à la zone pellucide et bien entendu l'attachement à la membrane plasmique de l'ovule (*m/s 1998, n° 11, p. 1271*).

Plusieurs membres de la famille ADAM possèdent des séquences qui sont aussi identifiées dans des protéines virales intervenant dans la fusion membranaire. Par exemple, une courte séquence d'ADAM1 (fertiline α) présente des similitudes avec le peptide de fusion d'une protéine du virus de la rubéole. Si, comme nous l'avons indiqué, ADAM2 intervient dans l'interaction spermatozoïde-ovule, le rôle d'ADAM1 n'est pas encore clairement défini. Peut-être le peptide hydrophobe d'ADAM1 serait-il important pour la fusion membranaire entre le spermatozoïde et l'œuf. De fait, des peptides synthétiques correspondant à la séquence d'ADAM1 sont capables de lier des

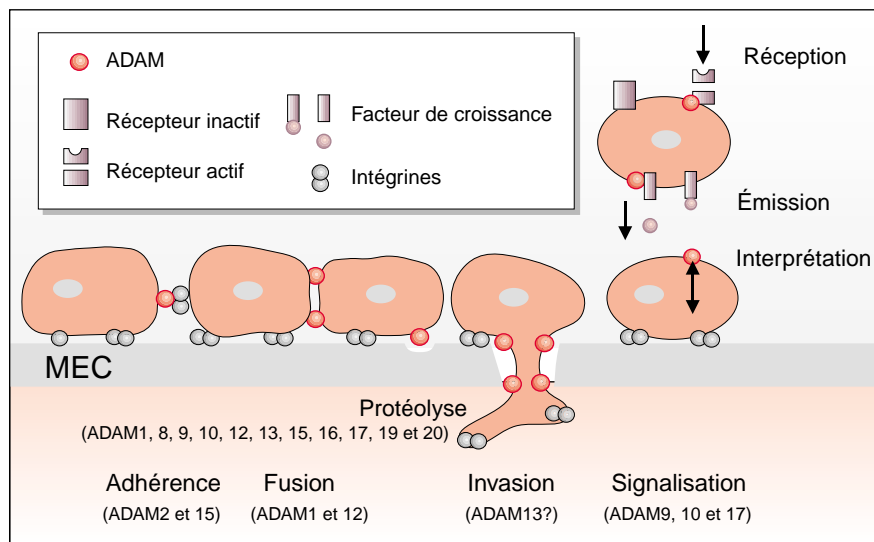


Figure 2. **Fonctions potentielles des protéines ADAM.** Les protéines de la famille ADAM sont impliquées dans des processus d'adhérence. Elles pourraient aussi, par l'intermédiaire de leur domaine riche en cystéine, intervenir dans des mécanismes de fusion cellulaire. Le domaine métalloprotéase des protéines ADAM est semblable à celui des métalloprotéases qui dégradent la matrice extracellulaire (MEC). Il est donc possible que les protéines ADAM interviennent lors du départ en migration des cellules en dégradant localement la MEC lors de processus naturels (migration des cellules de la crête neurale), ou pathologiques (métastases). Le domaine métalloprotéase des protéines ADAM9, 10 et 17 est clairement impliqué dans des signalisations intercellulaires en clivant la forme immature, transmembranaire, des facteurs de croissance ou en activant des récepteurs. Ces deux actions permettent à la cellule d'émettre ou de recevoir un signal. Enfin, le domaine cytoplasmique des protéines ADAM9 et 13 est capable de lier des protéines à domaine SH3. Les données actuelles ne permettent cependant pas de savoir si ces protéines sont impliquées dans l'activation des ADAM, ou dans la transduction de signaux.

vésicules lipidiques et d'induire leur fusion. Un autre membre de la famille ADAM, la protéine ADAM12 (meltrine α), semble aussi être responsable d'un processus de fusion membranaire. Elle est exprimée dans une lignée de myoblastes de souris, cellules qui fusionnent lors de leur différenciation *in vitro* pour former des myotubes. La surexpression de la protéine ADAM12 dans les myoblastes induit leur fusion alors que l'élimination de cette protéine bloque ce processus [11, 12].

ADAM transmet le message...

Comme nous l'avons vu précédemment, les activités protéolytiques d'ADAM9, 10 et 17 jouent un rôle indirect dans la transmission à la cellule de signaux extracellulaires. Elles pourraient intervenir aussi dans la transmission d'un signal de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule. Il existe en effet, dans le domaine cytoplasmique de plusieurs protéines ADAM, des séquences susceptibles de lier les domaines SH3. Les données les plus convaincantes ont été décrites pour la protéine ADAM9: le domaine cytoplasmique d'ADAM9 est capable de lier le domaine SH3 du proto-oncogène c-Src [13] et la protéine kinase C δ (PKC δ). La stimulation de cellules par un ester de phorbol (TPA) induit l'activation de la PKC δ et la phosphorylation du domaine cytoplasmique d'ADAM9 qui permet le clivage du HB-EGF [4]. Ces expériences montrent qu'un signal (TPA/PKC δ) peut être transmis à l'extérieur par l'intermédiaire d'une protéine ADAM.

Les expériences réalisées avec les domaines « désintégrines » solubles des venins de serpent montrent qu'ils sont capables, en se liant aux intégrines, de transmettre des signaux. L'échistatine induit, par exemple, une diminution de la phosphorylation de FAK (*focal adhesion kinase*) dans des cellules de mélanome [14], alors qu'une autre désintégrine, la rhodostomine, induit la phosphorylation de cette même protéine dans les plaquettes [15]. La présence de domaines « désintégrine » à la surface de nombreuses cellules suggère que les protéines ADAM peuvent interve-

nir dans des processus de signalisation à courte distance impliquant les intégrines.

ADAM... et le développement embryonnaire

A ce jour, la fonction des protéines de la famille ADAM au cours du développement est clairement établie dans deux processus: la fécondation (ADAM1 et 2) et la détermination précoce des cellules embryonnaires (ADAM10). Chez l'amphibien *Xenopus laevis*, un des modèles les plus étudiés d'analyse du développement précoce, 8 membres de la famille ADAM ont été identifiés [16, 17]. Dans l'embryon de xénope, l'expression d'ADAM9 est ubiquitaire et ce dès la fécondation. En revanche, l'expres-

sion d'ADAM10, 11a et 13 est plus restreinte: ADAM10 est présente dans le système nerveux central, ADAM11a au niveau des crêtes neurales céphaliques et dans deux rangées de cellules dans le tube neural. Leur séquence prédit à ces protéines des caractéristiques différentes. ADAM9, 10 et 13 possèdent le site actif métalloprotéase alors qu'ADAM11a en est dépourvue. Par ailleurs, les domaines cytoplasmiques d'ADAM9, 10 et 13, mais pas celui d'ADAM11, possèdent des sites potentiels de liaison aux domaines SH3. La plupart de ces protéines sont aussi exprimées dans les testicules, et des peptides correspondant aux boucles « désintégrines » d'ADAM9, 13 et 16 sont capables d'inhiber en partie la fécondation [18]. ADAM13 est exprimée lors du

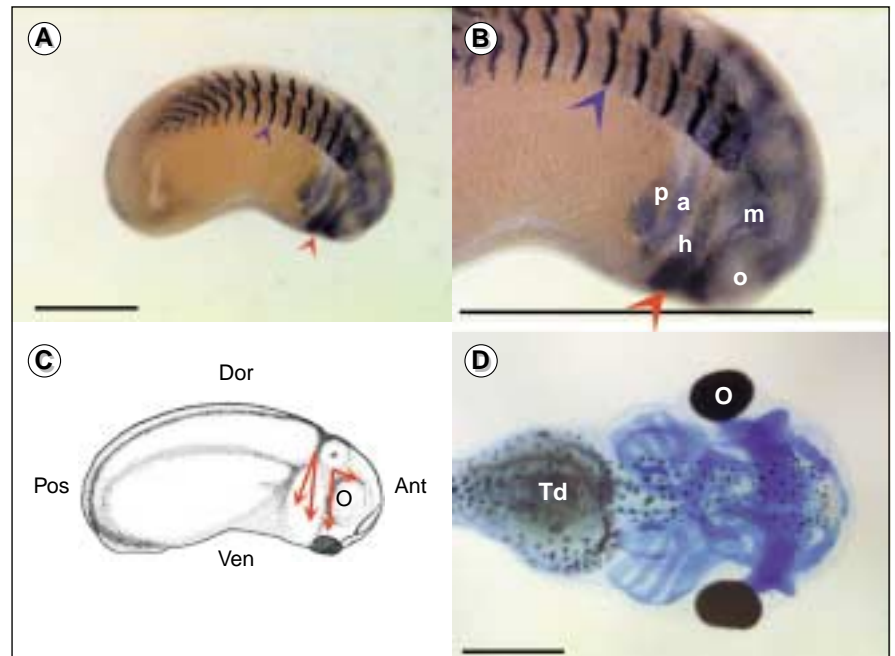


Figure 3. **La protéine ADAM13 dans le développement embryonnaire du xénope.** **A.** Au stade du jeune bourgeon caudal, la protéine ADAM13 est localisée au niveau des somites (flèche bleue) et dans les cellules des crêtes neurales céphaliques (flèche rouge). **B.** Sur une vue rapprochée, on observe une distribution de la protéine au niveau de la jonction intersomitique qui représente le site d'ancrage des futures cellules musculaires. Dans la région antérieure, les crêtes neurales céphaliques migrent en 4 groupes: les segments branchiaux postérieurs (p) et antérieurs (a), le segment hyoïde (h) et le segment mandibulaire (m) qui entoure la vésicule optique (o). **C.** Les différentes voies de migration des crêtes neurales céphaliques sont représentées par les flèches rouges sur ce dessin de jeune bourgeon caudal. Les axes embryonnaires dorso/ventral (Dor/Ven) et antéro/postérieur (Ant/Pos) sont indiqués. **D.** Les cartilages formés à partir des crêtes neurales céphaliques sont colorés en bleu sur cette vue dorsale d'une jeune larve. Td: tube digestif; o: œil (barre d'échelle: 1 mm).

développement précoce de l'embryon de xénope dans deux tissus principaux: le mésoderme somitique et les crêtes neurales céphaliques (figure 3). Au niveau du mésoderme somitique, la protéine est localisée à la jonction intersomitique. Cette structure, qui correspond au point de contact entre les cellules musculaires, est soumise à de grandes tensions car elle maintient la cohésion des cellules musculaires lors des contractions. A ce niveau, ADAM13 est co-localisée avec FAK (du côté intracellulaire), plusieurs intégrines (dans la membrane) et de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire (du côté extracellulaire). Cette co-localisation permet d'envisager un rôle pour ADAM13 dans l'adhérence, le remodelage de la matrice extracellulaire et la transduction de signaux, au sein de cette jonction intersomitique. Les cellules des crêtes neurales céphaliques sont issues de l'épithélium neural, et migrent vers la région ventrale de l'embryon où elles colonisent différents territoires pour former, entre autres, les structures de la face (muscles et cartilages). Dans ces cellules, la fonction la plus probable de la protéine ADAM13 est de faciliter, par son activité protéolytique, la migration des cellules à travers le réseau dense formé par la matrice extracellulaire.

Perspectives

La diversité fonctionnelle des protéines de la famille ADAM est extrême. En particulier, le couplage entre une activité protéolytique de surface et des protéines de type proto-oncogène dans le cytoplasme, leur confère une place de choix dans les recherches de nouvelles molécules impliquées dans la dissémination des tumeurs. D'ores et déjà, les domaines « désintégrines » issus de venin de serpent sont utilisés pour bloquer la dissémination de cellules tumorales humaines dans des modèles expérimentaux animaux [19]. De plus, une mutation dans le gène codant pour ADAM11 est présente dans le génome des cellules de deux tumeurs mammaires suggérant que la perte de la protéine pourrait contribuer à l'émergence de tumeurs [20]. Les recherches futures devront

déterminer les différents partenaires, extra- et intracellulaires, des protéines ADAM ainsi que leur fonction au sein des tissus et organes ■

Remerciements

Nous remercions vivement les Drs Douglas DeSimone, Judith White et Carl Blobel pour nos échanges scientifiques constants. Les travaux du laboratoire sont financés par l'Université Paris-6, le Cnrs, l'ARC (6517), la Ligue nationale contre le cancer, la Fondation pour la recherche médicale et l'Institut universitaire de France. Les doctorants sont financés par le ministère de l'Éducation, de la Recherche et de la Technologie (MERT).

Dominique Alfandari

Hélène Cousin

Alban Gaultier

Thierry Darribère

Équipe adhésion et migration cellulaires, Bâtiment C, 7^e étage, 9, quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France.

TIRÉS À PART

D. Alfandari.

RÉFÉRENCES

1. Wolfsberg TG, Primakoff P, Myles DG, White JM. ADAM, a novel family of membrane proteins containing a disintegrin and metalloprotease domain: multipotential functions in cell-cell and cell-matrix interactions. *J Cell Biol* 1995; 131: 275-8.
2. Black RA, White JM. ADAMs: focus on the protease domain. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 654-9.
3. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 1997; 385: 729-33.
4. Izumi Y, Hirata M, Hasuwa H, et al. A metalloprotease-disintegrin, MDC9/meltrin-gamma/ADAM9 and PKCdelta are involved in TPA-induced ectodomain shedding of membrane-anchored heparin-binding EGF-like growth factor. *EMBO J* 1998; 17: 7260-72.
5. Pan D, Rubin GM. Kuzbanian controls proteolytic processing of Notch and mediates lateral inhibition during Drosophila and vertebrate neurogenesis. *Cell* 1997; 90: 271-80.
6. Qi H, Rand MD, Wu X, et al. Of the notch ligand delta by the metalloprotease Kuzbanian. *Science* 1999; 283: 91-4.

7. Fambrough D, Pan D, Rubin GM, Goodman CS. The cell surface metalloprotease/disintegrin Kuzbanian is required for axonal extension in Drosophila. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13233-8.

8. Nath D, Slocombe PM, Stephens PE, et al. Interaction of metargidin (ADAM-15) with $\alpha\beta 3$ and $\alpha 5\beta 1$ integrins on different haemopoietic cells. *J Cell Sci* 1999; 112: 579-87.

9. Almeida EA, Huovila AP, Sutherland AE, et al. Mouse egg integrin alpha 6 beta 1 functions as a sperm receptor. *Cell* 1995; 81: 1095-104.

10. Cho C, O'Dell Bunch D, Faure JE, et al. Fertilization defect in sperm from mice lacking fertilin β . *Science* 1998; 281: 1857-9.

11. Yagami-Hiromasa T, Sato T, Kurisaki T, Kamijo K, Nabeshima Y, Fujisawa-Sehara A. A metalloprotease-disintegrin participating in myoblast fusion. *Nature* 1995; 377: 652-6.

12. Huovila A, Almeida EA, White JM. ADAMs and cell fusion. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8: 692-9.

13. Weskamp G, Kratzschmar J, Reid MS, Blobel CP. MDC9, a widely expressed cellular disintegrin containing cytoplasmic SH3 ligand domains. *J Cell Biol* 1996; 132: 717-26.

14. Staiano N, Garbi C, Squillacioti C, et al. Echinostatin induces decrease of pp125FAK phosphorylation, disassembly of actin cytoskeleton and focal adhesions, and detachment of fibronectin-adherent melanoma cells. *Eur J Cell Biol* 1997; 73: 298-305.

15. Chang HH, Lo SJ. Full-spreading platelets induced by the recombinant rhodostomin are *via* binding to integrins and correlated with FAK phosphorylation. *Toxicol* 1998; 36: 1087-99.

16. Alfandari D, Wolfsberg TG, White JM, DeSimone DW. ADAM 13: a novel ADAM expressed in somitic mesoderm and neural crest cells during *Xenopus laevis* development. *Dev Biol* 1997; 182: 314-30.

17. Cai H, Kratzschmar J, Alfandari D, Hunnicutt G, Blobel CP. Neural crest-specific and general expression of distinct metalloprotease-disintegrins in early *Xenopus laevis* development. *Dev Biol* 1998; 204: 508-24.

18. Shilling FM, Kratzschmar J, Cai H, et al. Identification of metalloprotease/disintegrins in *Xenopus laevis* testis with a potential role in fertilization. *Dev Biol* 1997; 186: 155-64.

19. Danen EH, Marcinkiewicz C, Cornelissen IM, et al. The disintegrin eristostatin interferes with integrin alpha 4 beta 1 function and with experimental metastasis of human melanoma cells. *Exp Cell Res* 1998; 238: 188-96.

20. Emi M, Katagiri T, Harada Y, et al. A novel metalloprotease/disintegrin-like gene at 17q21.3 is somatically rearranged in two primary breast cancers. *Nat Genet* 1993; 5: 151-7.

■■■■ **Une Tax sur la voie de contrôle de NF- κ B.** Le facteur de transcription NF- κ B, essentiel à la survie cellulaire, est présent dans le cytosol sous forme inactive associée à son inhibiteur, I κ B. C'est la phosphorylation de ce dernier sur deux sites spécifiques qui induit la dissociation du complexe et la translocation de NF- κ B vers le noyau. Les deux kinases de I κ B, IKK γ et IKK β font elles-mêmes partie d'un complexe macromoléculaire qui contrôle leur activation et comprend les facteurs IKAP et IKK γ /NEMO (*m/s* 1998, n° 11, p. 1281). Tax est une des principales protéines pathogènes du virus HTLV-1 (*m/s* 1990, n° 5, p. 484), responsable chez l'homme d'une paraplégie spastique progressive, maladie présente dans la population antillaise par exemple. Tax est une phosphoprotéine qui se localise normalement dans le noyau, et dont l'expression suffit à immortaliser des lymphocytes T. Son rôle physiologique est d'activer la réplication du virus, et elle active également de nombreux promoteurs cellulaires en agissant sur les éléments de réponse à l'AMPc, au sérum et à NF- κ B. Ces effets ne sont pas directs, par liaison de Tax à l'ADN, mais secondaires à son interaction avec des facteurs de transcription comme ATF4/CREB2 ou TXBP181/HsMAD. Il est aujourd'hui démontré [1] que Tax se lie directement dans le cytosol à IKK γ /NEMO et stimule l'activation de IKK α et IKK β , ce qui se traduit par l'activation de NF- κ B. De plus une protéine IKK γ /NEMO mutée agissant comme un dominant négatif supprime l'effet activateur de Tax sur NF- κ B, suggérant que la liaison au complexe IKK est le seul mécanisme d'action de Tax sur la voie NF- κ B.

[1. Jin DY, et al. *J Biol Chem* 1999; 274 : 17402-5.]

■■■■ **Quand le TNF n'y va pas Par-4 chemins.** Les protéine-kinases C (PKC) sont regroupées en trois familles selon leur sensibilité au diacylglycérol, au calcium et leur capacité d'être désensibilisées à la suite d'une exposition prolongée de la cellule aux esters de phorbol [1]. Les PKC atypiques, dont on connaît actuellement deux isoformes, zeta et lambda/iota, ne se désensibilisent pas. L'équipe de Jorge Moscat apporte deux informations importantes sur leurs fonctions. Dans un premier travail [2], ces chercheurs démontrent que la kinase IKK β , mais pas IKK α , est un substrat de ces deux PKC et que sa phosphorylation stimule son activité, dont il résulte la phosphorylation de I κ B sur les sérines 32 et 36, et l'activation de NF- κ B. Dans un second article [3], ils rapportent que la protéine Par-4, identifiée à l'origine par criblage différentiel de cellules en apoptose, se fixe sur les deux PKC atypiques et inhibe la phosphorylation de IKK β . Sachant que les PKC atypiques peuvent également activer la cascade ERK, elle-même anti-apoptotique dans de nombreux modèles expérimentaux, on comprend mieux le rôle pro-apoptotique de Par-4. Une pièce s'ajoute donc au puzzle... mais multiplie bien sûr en retour les questions, telles que le fait de savoir comment s'articulent l'activation des récepteurs du TNF α (*tumor necrosis factor α*) et la stimulation des PKC atypiques, ou encore comment s'établit l'équilibre entre la cascade déclenchée par NIK et relayée par IKK β et celle initiée par les PKC atypiques. A trop transférer, on y perd souvent sa physiologie...

[1. Bornancin T. *Med Sci* 1998; 14: 322-5.]

[2. Lallena MJ, et al. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 2180-8.]

[3. Diaz-Meco MT, et al. *J Biol Chem* 1999; 274: 19606-12.]

■■■■ **Neurodégénérescence causée par l'instabilité des microtubules chez les souris *dt/dt*.** Le gène *BPAG1* responsable de la dégénérescence neuronale chez les souris *dt/dt* (*dystonia musculorum*) code pour des isoformes d'une protéine de la famille des plakines qui sont des protéines du cytosquelette associées aux filaments intermédiaires [1, 2]. Des isoformes de la *BPAG1* ayant des domaines capables de lier les neurofilaments et les filaments de l'actine ont été identifiées il y a quelques années [3]. Cependant, le mécanisme responsable de la dégénérescence neuronale chez les souris mutantes pour le gène *BPAG1(dt/dt)* demeurait inconnu. La question est résolue grâce à la collaboration entre une équipe américaine et une équipe canadienne [4]. L'obtention de souris doublement mutantes pour les gènes *BPAG1* et *NF-L* des neurofilaments a permis de démontrer que la désorganisation des neurofilaments n'était pas responsable de la neurodégénérescence. La pathologie s'explique plutôt par une déstabilisation des microtubules en l'absence de *BPAG1*. En effet, il existe une isoforme de la *BPAG1*, appelée *BPAG1n3*, qui ne se lie pas à l'actine mais qui possède un domaine dans la région amino-terminale capable de lier les microtubules. Des expériences de transfection *in vitro* ont montré que ce domaine de la *BPAG1n3* a la propriété de stabiliser le réseau des microtubules. L'absence de *BPAG1* chez les souris *dt/dt* provoque l'instabilité des microtubules entraînant un défaut de transport axonal et la mort des neurones sensoriels.

[1. Brown A, et al. *Nat Genet* 1995; 10: 301-6.]

[2. Guo L, et al. *Cell* 1995; 81: 233-43.]

[3. Yang Y, et al. *Cell* 1996; 86: 655-65.]

[4. Yang Y, et al. *Cell* 1999; 98: 229-38.]